

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juillet 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Camille BRUN**

Titre de la thèse : Identification de nouveaux biomarqueurs cytokiniques et cellulaires de la réponse inflammatoire précoce post-infarctus du myocarde

Résumé



Malgré l'amélioration de la prise en charge des patients ayant subi un infarctus du myocarde, 20% des patients développent une insuffisance cardiaque. Des études sur des modèles pré-cliniques montrent que cibler l'inflammation dans l'infarctus du myocarde donne des résultats encourageants ce qui souligne le besoin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de cette phase inflammatoire. Nous nous intéresserons à deux aspects de la réponse inflammatoire : la sécrétion de molécules circulantes, notamment les cytokines, et les cellules immunitaires mononucléées du sang périphérique (PBMCs). Quelques cytokines ont déjà été identifiées comme biomarqueurs de l'évolution post-infarctus. Il a également été montré que les PBMCs pourraient porter une signature moléculaire, fonctionnelle des altérations tissulaires dans les maladies neurologiques et cardiovasculaires. La fonction des PBMCs dépend d'une homéostasie cellulaire finement régulée dont l'ion calcium joue un rôle clef. Nous faisons donc l'hypothèse que des marqueurs circulants cellulaires et cytokiniques pourraient fournir des informations pronostiques chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde de type STEMI (avec élévation du segment ST). Pour cela mon projet de thèse est composé de deux axes. 1) Étude du phénotype inflammatoire et calcique des PBMCs issus de patients inclus dans une cohorte STEMI. • Un développement méthodologique pour l'étude des flux Ca^{2+} des PBMCs humains par cytométrie en flux a été réalisé à partir de PBMCs de donneurs provenant de l'Établissement français du sang (EFS), puis a été appliqué à des patients STEMI afin d'établir une preuve de concept. • Cette méthodologie a ensuite été utilisée à partir de PBMCs de patients de la cohorte HIBISCUS STEMI pour laquelle nous disposons de deux temps de prélèvement. En parallèle, le phénotypage cellulaire a été réalisé par cytométrie spectrale pour identifier les sous types de cellules immunitaires. 2) Évaluation du profil cytokinique des patients de la cohorte HIBISCUS STEMI. Pour cela, on disposait de 5 prélèvements de sérum. Nous avons quantifié par ELISA la cinétique de potentiels biomarqueurs afin de les corrélérer avec les données cliniques à 1 an. Nous avons mis en évidence le potentiel de la cytométrie de flux pour l'étude des flux Ca^{2+} des PBMCs humains en réalisant une revue bibliométrique. Nous avons démontré que les lymphocytes de patients STEMI présentaient une augmentation du Ca^{2+} basal mitochondrial en comparaison au groupe contrôle associée à une diminution significative de la

capture de Ca²⁺ mitochondrial après une stimulation à la thapsigargine. Sur la base de ces premiers résultats, nous avons appliqué le protocole à la cohorte HIBISCUS STEMI. Les résultats préliminaires démontrent un impact de la taille d'infarctus sur l'homéostasie calcique des lymphocytes et des monocytes. A plus long terme, nous corrèlerons le profil calcique des PBMCs avec le profil immunitaire ainsi que les sécrétions cytokiniques. D'autre part, nous évaluerons si le développement d'évènements secondaires (MACE) est corrélé au profil calcique des PBMCs afin d'identifier les PBMCs comme un potentiel biomarqueur pronostique. Au niveau des biomarqueurs cytokiniques, nous avons démontré qu'un faible taux de RANTES circulant après un infarctus STEMI est associé au développement d'évènements secondaires. Concernant la protéine de surface PD-1, nous avons démontré que les patients dont les taux de SPD-1 à 48 h ou 1 mois post-STEMI étaient supérieurs ou égaux à la valeur médiane étaient plus susceptibles de réaliser un MACE deux ans après un STEMI. L'étude des marqueurs de façon indépendante est intéressante mais le transfert à la clinique semble limité. Une autre stratégie serait de réaliser une analyse statistique multivariée pour établir des scores spécifiques de la sévérité dans l'optique d'un transfert à la clinique où un dosage au lit du patient permettrait une prise en charge personnalisée.

Mots-clés : Infarctus du myocarde, Inflammation, PBMCs,